



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 578 998 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 93109923.8

(51) Int. Cl.⁵: A61F 2/04, A61M 29/00

(22) Anmeldetag: 22.06.93

(30) Priorität: 08.07.92 DE 4222380

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
19.01.94 Patentblatt 94/03

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: Strecker, Ernst Peter, Dr.-med.Prof.
Vierordtstrasse 7a
D-76228 Karlsruhe(DE)

(72) Erfinder: Strecker, Ernst Peter, Dr.-med.Prof.
Vierordtstrasse 7a
D-76228 Karlsruhe(DE)

(74) Vertreter: Geltz, Heinrich, Dr.-Ing.
Kaiserstrasse 156
D-76133 Karlsruhe (DE)

(54) In der Körper eines Patienten perkutan implantierbare Endoprothese.

(57) Die perkutan insbesondere in ein Blutgefäß oder in eine andere Körperhöhle implantierbare Endoprothese (10) ist in ihrem Lumen veränderbar und besitzt eine Umkleidung (12,13), die entweder aus einem Hüllmaterial besteht, das mit wenigstens einem eingelagerten und im implantierten Zustand der Prothese nach und nach an einen Patienten abzugebenden Medikament ausgerüstet ist, oder als membranartige Hohlmanschette mit einem Medikamentendepot im Manschettenhohlraum ausgebildet ist, wobei die Medikamentenabgabe über Lochungen in den Manschettenwänden erfolgt Vorzugsweise kann es sich bei dem die Umkleidung bildenden Hüllmaterial um plastisch verformbares und biologisch abbaubares Material handeln, in dem zumindest ein Medikament in gelöster Form oder unter Bildung von Bläschen enthalten ist und mit vorzugsweise gleichbleibender Rate an den Patienten im implantierten Zustand abgegeben werden kann. Eine andere Ausführungsform sieht eine unter Falten um den Stent herumgelegte Umkleidung vor, die sich beim Aufdehnen der Prothese aufaltet und im aufgeweiteten Zustand den Stent faltenlos umgibt.

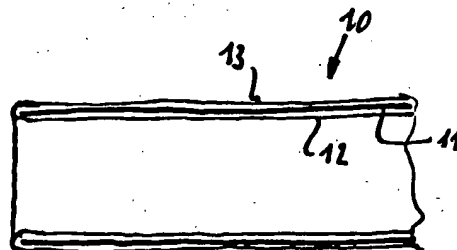


Fig. 2

EP 0 578 998 A1

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 10177-216-999
SERIAL NUMBER: 09/590/002
REFERENCE: B01



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 578 998 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 93109923.8

(51) Int. Cl.⁵: A61F 2/04, A61M 29/00

(22) Anmeldetag: 22.06.93

(30) Priorität: 08.07.92 DE 4222380

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
19.01.94 Patentblatt 94/03

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: Strecker, Ernst Peter, Dr.-med.Prof.
Vierordtstrasse 7a
D-76228 Karlsruhe(DE)

(72) Erfinder: Strecker, Ernst Peter, Dr.-med.Prof.
Vierordtstrasse 7a
D-76228 Karlsruhe(DE)

(74) Vertreter: Geltz, Heinrich, Dr.-Ing.
Kaiserstrasse 156
D-76133 Karlsruhe (DE)

(54) In der Körper eines Patienten perkutan implantierbare Endoprothese.

(57) Die perkutan insbesondere in ein Blutgefäß oder in eine andere Körperhöhle implantierbare Endoprothese (10) ist in ihrem Lumen veränderbar und besitzt eine Umkleidung (12,13), die entweder aus einem Hüllmaterial besteht, das mit wenigstens einem eingelagerten und im implantierten Zustand der Prothese nach und nach an einen Patienten abzugebenden Medikament ausgerüstet ist, oder als membranartige Hohlmanschette mit einem Medikamentendepot im Manschettenhohlraum ausgebildet ist, wobei die Medikamentenabgabe über Lochungen in den Manschettenwänden erfolgt. Vorzugsweise kann es sich bei dem die Umkleidung bildenden Hüllmaterial um plastisch verformbares und biologisch abbaubares Material handeln, in dem zumindest ein Medikament in gelöster Form oder unter Bildung von Bläschen enthalten ist und mit vorzugsweise gleichbleibender Rate an den Patienten im implantierten Zustand abgegeben werden kann. Eine andere Ausführungsform sieht eine unter Falten um den Stent herumgelegte Umkleidung vor, die sich beim Aufdehnen der Prothese auffaltet und im aufgeweiteten Zustand den Stent faltenlos umgibt.

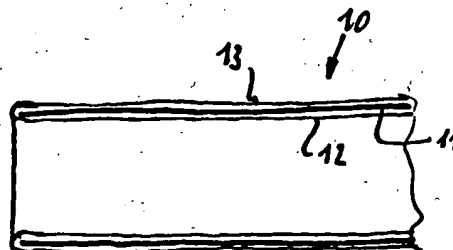


Fig. 2

EP 0 578 998 A1

Die Erfindung bezieht sich auf eine in den Körper eines Patienten, insbesondere in ein Blutgefäß oder eine andere Körperhöhle, mittels eines Katheters perkutan implantierbare und als länglicher Hohlkörper ausgebildete Endoprothese, die nach lagerichtiger Platzierung bei der Implantation von einem kleinen Lumen beim Einführen auf ein der Gebrauchslage entsprechendes größeres Lumen veränderbar ist.

Perkutan einführbare und im Lumen veränderbare Prothesen sind bekannt. Sie dienen zum Eröffnen oder Erweitern von Gefäßlumen entweder durch mechanisches Aufdehnen mittels bekannter Ballonkatheter von einem kleinen Lumen auf ein größeres Lumen oder sie dehnen sich nach vorheriger Zusammendrückung vor der Implantation durch Federkraft, bedingt durch beim Zusammendrücken erzeugte Federvorspannung, von selbst auf.

Eine auf einem Ballonkatheter aufgenommene und durch Dilatation aufweitbare sowie dadurch vom Katheter ablösbare und in einem Gefäß platzierbare Endoprothese ist in der EP-A-0 292 587 beschrieben. Bei dieser Prothese handelt es sich um einen durch Stricken, Häkeln oder sonstige Arten der Maschenbildung aus Metall- oder Kunststoff-Fadenmaterial guter Gewebeverträglichkeit hergestellten Stent in Form eines schlauchartigen Hohlkörpers, wobei die einzelnen Maschen aus locker ineinandergreifenden Schlingen bestehen. Beim Aufweiten infolge Dilatation des Ballons des Katheters erfahren die ineinandergreifenden Schlingen der Maschen plastische Verformungen und demgemäß verharrt eine aufgedehnte Prothese in ihrer Aufweiltage.

Selbstaufdehnende Stents sind beispielsweise in der EP-A-0 183 372 und in der US-PS 4 732 152 vorbeschrieben. Diese Prothesen werden vor der Implantation gegen ihnen eigene Federrückstellkräfte auf einen reduzierten Querschnitt zusammengedrückt, in den Körper eines Patienten eingeführt und federn nach lagerichtiger Platzierung infolge Wegnahme der Rückhalterkraft im jeweiligen Gefäß auf und werden dadurch fixiert.

Bei der in der EP-A-0 183 372 beschriebenen Endoprothese handelt es sich darum, daß diese zum Zwecke der Implantation auf einen reduzierten Querschnitt zusammengedrückt und dann in diesem zusammengedrückten Zustand mittels eines sogenannten "Pushers" durch einen zuvor in ein Gefäß eingebrachten Katheter hindurch bis zur lagerichtigen Positionierung im Gefäß vorgeschoben wird. Dieses Verschieben der Prothese durch den Katheter erfordert einen erheblichen Kraftaufwand, weil der Verschiebung große Reibungskräfte entgegenwirken.

Bei dem in der US-PS 4 732 152 beschriebenen System handelt es sich um eine gewebte und

federnd ausgebildete Endoprothese, die im zusammengedrückten Zustand durch eine doppelte, am distalen Ende verschlossene Hülle zusammengehalten wird. Diese Hülle wird, wie beim Abstreifen eines Strumpfs vom Fuß eines Trägers, von der zusammengefalteten Prothese zurückgezogen. Zur Vermeidung der dabei auftretenden Reibung kann zwischen die beiden Hüllenblätter Flüssigkeit eingefüllt werden. Das wegen der Reduzierung der Reibungswiderstände zunächst elegant erscheinende System ist jedoch sehr umständlich in der Handhabung.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe besteht demgegenüber darin, die eingangs erläuterte gattungsgemäße Endoprothese, die mittels eines Katheters implantierbar und in ihrem Lumen veränderbar ist, dahingehend zu verbessern, daß diese neben ihrer Funktion, eine Verbindung zu oder zwischen Körperhöhlräumen herzustellen und nach der Implantation auf Dauer offen zu halten, auch therapeutischen Zwecken zu dienen vermag.

Diese Aufgabe ist bei der Endoprothese nach dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1 dadurch gelöst, daß die Prothese eine Umkleidung aus einem ohne Rissebildung beim Aufdehnen vom kleinen auf das größere Lumen plastisch verformbaren Hüllenmaterial aufweist und daß letzteres mit wenigstens einem eingelagerten, im implantierten Zustand der Prothese nach und nach mit vorzugsweise gleichbleibender Rate an den Patienten abzugebenden Medikament ausgerüstet ist.

Zwar ist eine Gefäßprothese aus der DE-OS 29 41 281 bekannt, die aus einem porösen Schlauch aus Kunststoff und einem an seiner Außenwandung gebundenen Elastomerüberzug besteht, wobei beide Teile der Gefäßprothese mit Medikamenten versehen sind, aber diese Gefäßprothese ist nur begrenzt aufweitbar, wobei die eingesetzte Umkleidung beim Aufdehnen einen beträchtlichen elastischen Bereich hat, so daß im aufgeweiteten Zustand eine erhebliche Rückstellkraft auf den Stent wirkt, der zu einer unerwünschten Reduzierung der Aufweiltage führen kann.

Bei der Erfindung wird hingegen ein Umhüllungsmaterial eingesetzt, das beim Aufdehnen plastisch verformt wird und daher nach dem Aufweiten des Stents keinerlei Rückstellkräfte ausübt, so daß ein Verharren in der Aufweiltage gewährleistet ist.

Zudem können durch die mit Medikamenten ausgerüsteten Umkleidungen nach der Implantation punktuelle Behandlungen von Gefäßkrankungen durchgeführt werden. Auch sind derartige Prothesen zur Schienung von Tumorstenosen und Tumorschließungen beispielsweise in den Gallenwegen verwendbar, wenn sie Zytostatika oder antiproliferative Stoffe enthalten.

Eine weitere Lösung der Erfindungsaufgabe besteht darin, daß die Prothese eine Umkleidung

aufweist, die den Stent im nicht aufgeweiteten Zustand unter Ausbildung von Falten umschließt, wobei sich die Falten beim Aufweiten der Prothese auf das größere Lumen glätten, und daß die Umkleidung mit wenigstens einem eingelagerten, im implantierten Zustand der Prothese nach und nach mit vorzugsweise gleichbleibender Rate an den Patienten abzugebenden Medikament ausgerüstet ist.

Auch diese Prothese ist individuell an den jeweiligen zur Implantation vorgesehenen Gefäßquerschnitt anpaßbar, ohne daß das die Umkleidung bildende Material dehnbar sein muß. Die Anpassung an den erforderlichen Gefäßquerschnitt wird vielmehr dadurch erreicht, daß die im nicht aufgedehnten Zustand gefaltete Umkleidung sich beim Aufdehnen des Stents auf einen größeren Querschnitt entfaltet und dann geglättet an der Gefäßwand anliegt.

Nach einer zweckmäßigen Weiterbildung der Erfindung ist die Umkleidung an der Außenwand und/oder der Innenwand der Prothese angeordnet. Gemäß einer anderen Weiterbildung der Erfindung hat es sich als zweckmäßig erwiesen, wenn das die Umkleidung der Prothese bildende Hüllmaterial nicht nur eine außen und innen auf der Endoprothese aufliegende Schicht bildet, sondern das umhüllende Material alle stützenden Teile der Endoprothese vollständig einschließt, so daß der Stent im implantierten Zustand zusätzlich stabilisiert ist.

Letzteres kann in einfacher Weise dadurch erreicht werden, wenn gemäß einer abermaligen Weiterbildung die zumindest ein eingelagertes Medikament enthaltende Umkleidung durch Einbringen des die Prothese stützenden Hohlkörpers oder Stents in eine Gußform mit flüssigem und danach erhärtendem dehnbarem Hüllmaterial aufgebracht wird. Dies hat den Vorteil, daß die Wandanteile der umgossenen Endoprothese eine völlig glatte Oberfläche haben.

Aus der DE-OS 35 03 126 ist zwar schon ein Implantat bekannt, bei dem auf der Oberfläche eines rohrförmigen Trägers oder Stents ein Kollagenüberzug mit einem daran gebundenen Medikament aufgebracht ist, aber dieser Überzug ist nur in begrenztem Maße aufdehnbar, wobei die Medikamentenabgabe mit nichtlinearer Rate erfolgt.

Eine andere vorteilhafte Weiterbildung der Erfindung sieht vor, daß die Umkleidung bei etwa halber Maximalaufdehnung des die Prothese stützenden Hohlkörpers oder Stents auf diesen aufgebracht ist, um auch bei maximaler Aufweitung der Prothese eine durchgängige Beschichtung mittels der Umkleidung zu gewährleisten.

Um eine möglichst große Menge medikamentöser Substanzen unter Beibehaltung der günstigen mechanischen Eigenschaften der Prothese aufzunehmen, kann die Umkleidung der Endoprothese auch als schlauchartige Hohlmembran oder Hohl-

manschette ausgebildet sein, die um den Stent herumgelegt und befestigt ist. Zweckmäßigerweise kann dabei die schlauchartige Hohlmembran an der Stentinnen- und/oder Außenseite haftend angelegt und um die Enden des Stents herumgeschlagen sein.

Eine ebenfalls sinnvolle Weiterbildung ist dadurch gekennzeichnet, daß die in der Umkleidung enthaltenen Medikamente in dem Hüllmaterial gelöst oder in Form von Bläschen aufgenommen sind. Dabei können zur Medikamentenabgabe Löcher in der Innen- und/oder Außenwandung der Umkleidung vorgesehen sein, die sich beim Aufweiten auf das größere Lumen der Prothese so erweitern, daß im maximalen Aufweitzustand der Prothese die Medikamente freisetztbar sind.

Zweckmäßigerweise kann die Anzahl der Löcher in der dem Gefäßlumen zugewandten Wandung der Umkleidung von der der Gefäßinnenwand zugewandten Wandung der Umkleidung verschieden sein, so daß durch dieses Verhältnis der Anteil der zum Gefäßlumen bzw. zur Gefäßwand hin erfolgenden Medikamentenabgabe vorgegeben werden kann.

Auch kann das die Umkleidung bildende Hüllmaterial mit Vorteil biologisch abbaubar sein, wobei die Abbauprodukte keinen ungünstigen Nebenwirkungen hervorrufen dürfen. Wenn das Hüllmaterial biologisch abbaubar ist, findet die Medikamentenabgabe nicht durch Hinausdiffundieren aus dem Trägermaterial statt, sondern durch Freisetzung beim Abbau des Trägermaterials, in dem das gelöste Medikament bzw. die dieses enthaltenden Bläschen an die Oberfläche des sich abbauenden Materials gelangen und dadurch in Kontakt mit Körperflüssigkeiten kommen. Die Medikamentenabgabe ist somit vom Abbau des Trägermaterials abhängig und die Abbaubarkeit ist einstellbar.

In vorteilhafter Weise kann die Umkleidung der Endoprothese aus Polymeren oder Polymerverbindungen bestehen, insbesondere aus Poly-D,L-Laktid oder aus Poly-D,L-Laktid-co-trimethylenkarbonat oder aus mit Glutalaldehyd verkettetem Albumin, wobei das Glutalaldehyd nach Vernetzung des Albumins wieder entfernt wird, weil Glutalaldehyd thrombogen wirkt. Die Umkleidung kann aber auch aus Polyacryl oder Polyacrylverbindungen bestehen.

Es sind zwar schon polymerbeschichtete und mit Medikamenten präparierte Stents bekannt, beispielsweise durch R.C. Oppenheim et al. in Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mat. 15 (1988), Seiten 52 - 55, aber bei diesen Stents ist lediglich eine biologisch nicht abbaubare Polymerschicht durch Aufsprühen einer Akryl-Dispersion auf den Stent aufgebracht und es sind keine Mittel zum Aufweiten des Prothesenquerschnitts vorgesehen.

Weiter hat es sich als sinnvoll erwiesen, wenn die Umkleidung aus dem Hüllenmaterial mit wenigstens einem eingelagerten Medikament in solcher Weise durchlässig ist, daß - im implantierten Zustand - durch eine Gefäßwand gebildete Metaboliten in die Blutbahn gelangen und z. B. Sauerstoff oder andere Nährstoffe durch die Umkleidung zur Gefäßwand diffundieren können.

Eine weitere wichtige Ausgestaltung sieht vor, daß die mit der Umkleidung aus Hüllenmaterial versehene Wandung der Prothese vielfach durchbrochen bzw. als durch Stricken, Häkeln oder auf sonstige Weise hergestelltes Maschenwerk ausgebildet ist.

Gemäß einer anderen Weiterbildung kann die Umkleidung mit Poren versehen sein, durch die Substanzen der oben angegebenen Art hindurchdiffundieren können. Zweckmäßigerweise sollten die Poren eine Größe von höchstens $0,5 \mu$ im Durchmesser haben, weil bei einer derartigen Porengröße glatte Muskelzellen nicht von einer Arterienwand durch die Poren zum Arterienlumen gelangen können. Dabei kommt es darauf an, daß alle Teile der Endoprothese und insbesondere Überkreuzungen im Maschenwerk von der Umkleidung überdeckt sind. Bei aus Fadenmaterial durch Stricken oder sonstige Arten der Maschenbildung hergestellten Endoprothesen kommt auch solchen Ausbildungen besondere Bedeutung zu, bei denen lediglich das die Endoprothese bildende Fadenmaterial, bei dem es sich in der Regel um Metallträger handelt, vollständig umhüllt ist, wobei es in einfacher Weise gelingt, möglichst große Maschen zu gewinnen.

In vorteilhafter Weise kann die Umkleidung der Prothese aus mehreren Lagen bestehen und jede Lage mit anderen Medikamenten ausgerüstet sein. Dabei hat sich als zweckmäßig erwiesen, wenn die einzelnen Lagen der Umkleidung aus Materialien verschieden schneller biologischer Abbaubarkeit bestehen. Insbesondere kann die innere Lage der Umkleidung schneller biologisch abbaubar sein als die äußere Lage.

Weiter hat sich als zweckmäßig erwiesen, bei einer mehrlagigen Umkleidung die innere Lage mit antithrombotischen und die äußere Lage mit antiproliferativen und/oder anderen medikamentösen Substanzen auszurüsten. Wenn bei dieser Ausbildung die innere Lage schneller biologisch abbaubar ist als die äußere Lage, wird dadurch der Gefahr einer Thrombose wirksam begegnet, die in den ersten Tagen nach der Implantation besteht. Die antiproliferative Wirkung muß hingegen über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten bleiben, der wenigstens sieben Wochen betragen sollte. Dies kann durch die langsamere Abbaubarkeit der äußeren Lage erreicht werden.

Eine andere wichtige Weiterbildung sieht vor, daß die mit antiproliferativen und/oder anderen me-

dikamentösen Substanzen ausgerüstete äußere Lage der Umkleidung aus je einer ringförmigen Umhüllung kurzer Längenerstreckung an den beiden Prothesenenden besteht. Diese Maßnahme trägt der im Tierversuch gewonnenen Erkenntnis Rechnung, daß bei einer Prothese mit einer nicht wasserdurchlässigen oder porösen inneren und äußeren Umkleidung sich relativ schnell nach der Implantation an den Enden Einengungen bilden, und zwar bedingt durch Thrombosen und auch durch Intimaproliferationen. Dabei können die ringförmigen Umhüllungen kurzer Längenerstreckungen an den Prothesenenden auch mit Poren versehen sein. Bei kleinen Poren ist noch immer ein Flüssigkeitsaustausch mit Diffusion gewährleistet. Die Ausrüstung der Enden der Prothese mit Poren wirkt einer Zellwucherung an den Enden entgegen.

Gemäß einer nochmaligen Weiterbildung kann auch die äußere Lage einer mehrlagigen Umkleidung Zytostatika zum Offenhalten einer Tumornose enthalten und die innere Lage mit rheologisch günstigen Substanzen ausgerüstet sein, um z. B. bei in den Gallenwegen verwendeten Stents den Gallefluß zu verbessern. Besondere Bedeutung hat diese Maßnahme deshalb, weil es beispielsweise in Gallengangtumorstensen häufig aufgrund einer sekundären Infektion der Gallengänge zu Klumpenbildungen kommen kann, die am Stent hängenbleiben und so die Passage verstopfen.

Schließlich sieht eine abermalige Weiterbildung der erfindungsgemäßen Endoprothese auch vor, daß diese mit einem sich beim Aufweiten auf ein größeres Lumen stark erweiternden Seitloch ausgerüstet ist, damit durch den umhüllten Stent im Implantationsbereich abgehende Gefäßseitenäste offengehalten werden. Bei Endoprothesen in Form von Drahtgestriken kann das Seitloch darin bestehen, daß ein einzelner Draht einer Masche vor dem Aufweiten durchtrennt ist. Beim Aufweiten eines derartigen Stents entsteht dann ein relativ großes Loch, das als Durchlaß für Blut in einen Seitenast dienen kann. Auch bei zu behandelnden Gallengängen mit Seitästen kann eine Endoprothese mit Seitloch in sinngemäß gleicher Weise benutzt werden. Naturgemäß muß bei der Implantation sichergestellt werden, daß die Prothese mit dem Seitloch lagerichtig zu einem abgehenden Seitenast positioniert wird.

Eine zweckmäßige Ausführungsform kann auch darin bestehen, daß gemäß einer anderen Weiterbildung an der als schlauchartige Hohlmembran ausgebildeten Umkleidung wenigstens ein nach außen führender Zuführschlauch vorgesehen ist, so daß der Hohlraum der Umkleidung kontinuierlich mit Medikamenten versorgt werden kann. Dadurch wird eine Medikamentenabgabe an die Gefäßwand über längere Zeit möglich, wobei im Unterschied zu den sog. "spraying balloons" der Durchfluß im

Gefäß erhalten bleibt und die einzubringenden Medikamente bei geringem Druck zugeführt werden können, ohne daß es, wie bei dem vorgenannten Stande der Technik, zu mechanischen Verletzungen der Arterienwand kommen kann.

Nach einer vorteilhaften Weiterbildung kann der Zuführschlauch lösbar an der Umkleidung angeordnet sein, so daß der Zuführschlauch aus der schlauchartigen Hohlmembran nach der Medikamentenabgabe herausgezogen werden kann. Dabei können auch mehrere Zuführschläuche über den Umfang der Umkleidung gleichmäßig verteilt angeordnet sein und jedem Zuführschlauch kann eine Gruppe von Löchern in der Umkleidung zugeordnet sein, um das zu infundierende Medikament über den Umfang der Prothese etwa isotrop einzuleiten und dadurch die Medikamentenabgabe an die umliegende Gefäßinnenwand mit radial gleichmäßigem Druck zu erreichen. Eine andere zweckmäßige Ausführungsform kann darin bestehen, daß die als schlauchartige Hohlmembran ausgebildete Umkleidung, deren Wandung keine Löcher aufweist, zur Aufnahme flüssiger, radioaktiver Stoffe einen nach außen weisenden Zuführschlauch aufweist. Dadurch kann die Gefäßwand temporärer Bestrahlung durch die radioaktiven Substanzen ausgesetzt werden, wobei die Gefahr einer Kontamination des Patientenkörpers vermieden wird.

Schließlich sieht eine Weiterbildung der erfindungsgemäßen Endoprothese vor, daß sich bei einem Geflecht oder Maschenwerk aufweisenden, die Prothese stützenden Hohlkörper deren Lumen durch axialen Zug an der Prothese so verkleinert, daß die Prothese in einen Katheter aufnehmbar und mittels des Katheters aus dem Gefäß entfernen ist. Dadurch kann die Prothese aus dem Gefäß und damit aus dem Körper des Patienten zurückgezogen werden.

Anhand der beigefügten Zeichnung sollen nachstehend einige Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Endoprothese erläutert werden. In schematischen Ansichten zeigen:

Fig. 1 eine als länglicher Hohlkörper ausgebildete Endoprothese mit einer Umkleidung aus biologisch abbaubarem und mit Medikamenten ausgerüsteten Hüllenmaterial,

Fig. 2 in gegenüber Fig. 1 vergrößerter Darstellung einen der Schnittlinie II-II in Fig. 1 entsprechenden Längsschnitt durch die Endoprothese,

Fig. 3 in einer Ausschnittansicht den Aufbau der Endoprothese als aus metallischem Fadenmaterial hergestelltes Gestrücke mit locker ineinandergreifenden und Maschen bildenden Schlingen,

Fig. 4 in einer Ansicht ähnlich Fig. 2 eine

Endoprothese mit mehrmaliger Umkleidung und Beschichtung der Prothesenenden mit Medikamenten,

Fig. 5 in einer gegenüber den Fig. 1 bis 4 verkleinerten Darstellung eine Gefäßprothese mit Seitloch im implantierten Zustand in einer Arterie mit einem von dieser abgehenden Seitast,

Fig. 6 in einer Ansicht wie in Fig. 5 eine Gefäßprothese mit Seitloch für den Blutabfluß durch einen Hauptgefäßast, während sich der Stent selbst in einem Nebenast forterstreckt,

Fig. 7 einen Längsschnitt einer in einem Gefäß implantierten Endoprothese mit einer als membranartige Hohlmanschette ausgebildeten Umkleidung, deren Außenwandung mit Löchern zur Medikamentenabgabe versehen ist, und

Fig. 8 die mit Löchern und Poren versehene Umkleidung in einem Ausschnitt gemäß Fig. 7.

Bei der aus den Fig. 1 und 2 ersichtlichen Endoprothese 10 handelt es sich um einen in seinem Lumen veränderbaren rohrförmigen Hohlkörper, dessen Wandungen 11 von einer inneren und äußeren Umkleidung 12, 13 vollständig eingeschlossen sind. Aufgebracht ist diese Umkleidung auf das eigentliche Prothesenmaterial durch Eintauchen der Prothese in flüssiges Hüllenmaterial, das danach erhärtet ist. Im Hüllenmaterial gelöst sind Medikamente und das Hüllenmaterial ist ohne Bildung schädlicher Abbauprodukte biologisch abbaubar, wodurch nach und nach eine Freisetzung der im Hüllenmaterial im gelösten Zustand eingelagerten Medikamente erfolgt.

Fig. 3 veranschaulicht in einem Wandausschnitt eine als Gestrücke aus metallischem Fadenmaterial 15 hergestellte schlauchartige Endoprothese, bei der locker ineinandergreifende Schlingen 16 offene Maschen bilden. Der besondere Vorteil einer derartigen Prothesenausbildung besteht darin, daß diese elastisch nachgiebig ist und nicht nur Gefäßkrümmungen bei der Implantation zu folgen vermag, sondern im implantierten Zustand infolge äußerer Krafteinwirkung auftretende Deformationen werden von einer derartigen Prothese angesichts der ihr eigenen Federrückstellkräfte wieder ausgeglichen.

Bei einer gemäß Fig. 3 als Gestrücke ausgebildeten Endoprothese ist das Fadenmaterial selbst mit einer medikamentenhaltigen Umkleidung aus biologisch abbaubarem Hüllenmaterial versehen, so daß für den Wandaufbau einer derartigen Prothese das Vorhandensein offener Maschen charakteristisch ist. Selbstverständlich kann eine derartige Prothese aber auch mit einer Umkleidung in Form eines schlauchartigen Überzugs versehen sein.

Bei der aus Fig. 4 ersichtlichen Endoprothese 20 ist die Wandung 21 mit einer inneren und äußeren Umkleidung 22, 23 versehen und an den Prothesenenden sind mehrlagige Umkleidungen 25, 26 aus biologisch abbaubarem Hüllmaterial angeordnet. Die sich über die gesamte Prothesenlänge erstreckenden Lagen 22, 23 der Umkleidung ist dabei mit antithrombotischen Substanzen ausgerüstet, hingegen die in Form von Endringen nur geringer Axialerstreckung aufgebrachten äußeren Lagen 25, 26 mit antiproliferativen Substanzen, die ein nach längerer Implantationsdauer zu befürchtendes Umwuchern der Prothesenenden wirksam unterbinden, das auf Thrombenbildung oder Intimiproliferation beruht.

Bei einer Prothesengestaltung gemäß Fig. 4 kann es auch angezeigt sein, nur die Umkleidungen 25, 26 der Prothesenenden als Medikamentendepot auszubilden, um die von der Prothese abgegebene Medikamentendosis nicht zu hoch werden zu lassen, damit keine systemische Wirkung erzielt wird.

Bei den erfindungsgemäßen Endoprothesen kann es sich beispielsweise um 4 cm lange sterile Metall-Stents mit einem Innendurchmesser von 4,0 mm handeln, die unter aseptischen Bedingungen in eine Lösung von 4,00 g Poly-D,L-Laktid (inhärente Viskosität = 0,3) + 0,35 g Triacetin + 270 g Aceton getaucht werden. Nach der Trocknung (bei RT 5 Tage, unter vermindertem Druck bei 20 Torr, 16 Tage) und bei 40° C unter vermindertem Druck (4 Tage) hat der Polymerüberzug (24 mg/cm) eine Phasenübergangstemperatur von $25 \pm 2^\circ \text{C}$. Die Polymerlösung kann aber zusätzlich auch 0,40 g Heparin suspendiert enthalten. Der Polymerüberzug ergibt dann 2,0 mg Heparin/cm. Schließlich können, bei einem weiteren Beispiel, die Polymerüberzüge in isotonem Phosphatpuffer pH 7,4 bei 37° C gelagert werden. Bei einem derartigen Versuch setzte die Polymermassenabnahme nach 18 Tagen ein und ergab danach eine Halbwertszeit von 12 Tagen. Die Halbwertszeit der Molmassenabnahme betrug 10 Tage.

Die in Fig. 5 im implantierten Zustand veranschaulichte Endoprothese 30 ist mit einem Seitloch 31 versehen, das beim Aufdehnen der Prothese von einem kleinen Lumen auf ein dem veranschaulichten Implantationszustand entsprechendes größeres Lumen eine starke Vergrößerung erfahren hat und dadurch eine ungehinderte Versorgung des von der Endoprothese aufnehmenden Arterie 32 abgehenden Seitastes 33 ermöglicht.

Fig. 6 veranschaulicht hingegen eine Endoprothese 30' mit einem Seitloch 31' für den im wesentlichen ungehinderten Blutfluß durch einen Hauptgefäßast 32, während sich der Stent selbst in einem Nebenast 33' forterstreckt. Bei dem Nebenast könnte es sich auch um einen Bypass handeln,

in welchem Falle das Seitloch dann koaxial zur Achse des Hauptastes liegt.

Bei der in Fig. 7 gezeigten Ausführungsform besteht die Endoprothese 40 aus einem Stent 41 und einer diesen umschließenden Umkleidung 42, 43, die als doppelwandige Hohlmanschette ausgebildet ist und deren Außenwandung 43 im implantierten und aufgeweiteten Zustand an einer Gefäßinnenwand 46 und mit ihrer Innenwandung 42 außenseitig am Stent anliegt. Zwischen der Innen- und Außenwandung der Umkleidung befindet sich ein Hohlraum für die Aufnahme von Medikamenten, die über in der Außenwandung 43 angeordnete Löcher 18 an die Gefäßinnenwand 46 abgeben werden können. Auch in der Innenwandung 42 können Löcher vorgesehen sein (nicht gezeigt), und zwar in einer anderen Anzahl als in der Außenwandung 43. Ferner ist ein im Hohlraum zwischen der Innen- und Außenwandung 42, 43 ausmündender Zuführschlauch 47 vorgesehen, der sich etwa koaxial zur Axialerstreckung der Prothese 40 entlang der Gefäßinnenwand forterstreckt und eine kontinuierliche Medikamentenzufuhr ermöglicht.

Der Zuführschlauch kann auch lösbar mit der Umkleidung verbunden sein, so daß nach erfolgter Medikamentenabgabe von der Umkleidung eine Abtrennung des Zuführschlauchs vorgenommen werden kann - Dabei kann zum Verschließen der Zuführöffnung an der Umkleidung eine entsprechende Absperreinrichtung vorgesehen sein.

Fig. 8 zeigt einen Abschnitt der membranartigen Umkleidung, bei der zusätzlich zu den für die Medikamentenabgabe bestimmten Löchern 48 in der Außenwandung 43 die Innen- und Außenwandung durchdringende Poren 49 vorgesehen sind. Diese Poren bilden radial verlaufende Verbindungskanäle, um die Diffusion von Metaboliten zwischen Gefäßlumen und Gefäßwand zu ermöglichen.

Bei den den in Fig. 7 und 8 beschriebenen Ausführungsformen der Endoprothese 40 ist eine Medikamentenabgabe an die Gefäßwand 46 über einen längeren Zeitraum möglich, wobei der Durchfluß im Gefäß im wesentlichen unbehindert erhalten bleibt. Die zu infundierenden Medikamente können unter geringem Druck in die schlauchförmige Umkleidung eingeleitet werden, und treten demgemäß auch unter nur geringem Druck durch die sich durch die Wandungen 42, 43 der Umkleidung erstreckenden Löcher aus. Die Gefahr einer mechanischen Verletzung der Gefäßwand 46 ist dabei vernachlässigbar klein.

Weiterhin können auch die zu infundierenden Substanzen in einer geeigneten, definierten Konzentration verabreicht werden, so daß dabei eine Gefäß- oder Zellschädigung weitgehend vermieden wird.

Neben Medikamenten lassen sich zusätzlich Substanzen in die schlauchartige Umkleidung ein-

leiten, durch die der Gefäßwand Nährstoffe zuführbar sind. Insbesondere können Glukose und/oder chemische Puffer wie z.B. Bikarbonat zur Erzielung eines für die Therapie geeigneten pH-Wertes zugeführt werden. Als Medikamente können einer Arteriosklerose entgegenwirkende oder auch genetische Substanzen verwendet werden, die den Gefäßstoffwechsel regulieren. Zur Verhinderung einer Thrombusbildung an der Innenwand der schlauchförmigen Umkleidung können auch antithrombotische Substanzen verabreicht werden, und zwar vorzugsweise über die Löcher in der Innenwand der Umkleidung.

Die Umkleidung kann bei allen vorstehend beschriebenen Ausführungsbeispielen mit Vorteil beim Aufweiten ohne Rissebildung plastisch verformbar sein. Dies gilt sowohl für Stents, bei denen die Umkleidung aus schlauchlosem ("bulk") Material besteht, wie auch bei den schlauchförmigen Ausführungsformen.

Patentansprüche

1. In den Körper eines Patienten, insbesondere in ein Blutgefäß oder in eine andere Körperhöhle, mittels eines Katheters perkutan implantierbare und als länglicher Hohlkörper ausgebildete Endoprothese, die - nach lagerichtiger Platzierung bei der Implantation - von einem kleinen Lumen beim Einführen auf ein der Gebrauchslage entsprechendes größeres Lumen veränderbar ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Prothese (10, 20, 30, 40) eine Umkleidung (12, 13; 21, 22, 25, 26; 42, 43) aus einem ohne Rissebildungen beim Aufdehnen vom kleinen auf das größere Lumen plastisch verformbaren Hüllmaterial aufweist und daß letzteres mit wenigstens einem eingelagerten, im implantierten Zustand der Prothese nach und nach mit vorzugsweise gleichbleibender Rate an den Patienten abzugebenden Medikament ausgerüstet ist.
2. In den Körper eines Patienten, insbesondere in ein Blutgefäß oder in eine andere Körperhöhle, mittels eines Katheters perkutan implantierbare und als länglicher Hohlkörper oder Stent ausgebildete Endoprothese, die - nach lagerichtiger Platzierung bei der Implantation - von einem kleinen Lumen beim Einführen auf einen der Gebrauchslage entsprechendes größeres Lumen veränderbar ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Prothese (10, 20, 30, 40) eine Umkleidung (12, 13; 21, 22, 25, 26; 42, 43) aufweist, die den Stent im nicht aufgeweiteten Zustand unter Ausbildung von Falten umschließt, wobei

sich die Falten beim Aufweiten auf das größere Lumen glätten, und daß die Umkleidung mit wenigstens einem eingelagerten, im implantierten Zustand der Prothese nach und nach mit vorzugsweise gleichbleibender Rate an den Patienten abzugebenden Medikament ausgerüstet ist.

3. Endoprothese nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umkleidung (12, 13; 22, 23; 42, 43) an der Außenwand und/oder der Innenwand der Prothese (10, 20, 40) angeordnet ist.
4. Endoprothese nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umkleidung (12, 13; 22, 23; 42, 43) alle stützenden Teile der Prothese (10, 20, 40) vollständig einschließt.
5. Endoprothese nach Anspruch 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die wenigstens ein eingelagertes Medikament enthaltende Umkleidung (12, 13; 22, 23) durch Einbringen des die Prothese (10, 20) stützenden Hohlkörpers oder Stents in eine Gußform mit flüssigem und danach erhärtendem dehnbarem Hüllmaterial aufgebracht ist.
6. Endoprothese nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umkleidung (12, 13; 22, 23) bei etwa halber Maximalaufdehnung des die Prothese (10, 20) stützenden Hohlkörpers oder Stents auf diesen aufgebracht ist.
7. Endoprothese nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Umkleidung (12, 13; 22, 23; 42, 43) aus einer schlauchartigen Hohlmembran besteht, die um die Prothese (10, 20) herumgelegt und befestigt ist.
8. Endoprothese nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die schlauchartige Hohlmembran an der Innen- und/oder Außenseite der Prothese (10, 20, 40) haftend angelegt und um die Prothesenenden herumgeschlagen ist.
9. Endoprothese nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die in der Umkleidung (12, 13; 22, 23; 42, 43) enthaltenen Medikamente in dem Hüllmaterial gelöst oder in Form von Bläschen aufgenommen sind.
10. Endoprothese nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß zur Medikamentenabgabe Löcher in der Innen- und/oder Außen-

- wandung der Umkleidung (12, 13; 22, 23; 42, 43) vorgesehen sind, die sich beim Aufweiten auf das größere Lumen so erweitern, daß im maximalen Aufweitungszustand der Umkleidung Medikamente freisetzbar sind.
11. Endoprothese nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Anzahl der Löcher in der dem Gefäßlumen zugewandten Wandung der Umkleidung (12, 13; 22, 23; 42, 43) von der der Gefäßinnenwand zugewandten Wandung der Umkleidung verschieden ist.
12. Endoprothese nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das die Umkleidung (12, 13; 22, 23; 42, 43) bildende Hüllenmaterial biologisch abbaubar ist.
13. Endoprothese nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umkleidung (12, 13; 22, 23; 42, 43) aus Polymeren oder deren Verbindungen, insbesondere aus Poly-D,L-Laktid oder aus Poly-D,L-Laktid-co-trimethylenkarbonat oder aus mit Glutalaldehyd verkettetem Albumin besteht, wobei das Glutalaldehyd nach Vernetzung des Albumins wieder entfernt wird.
14. Endoprothese nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Umkleidung (12, 13, 22, 23, 42, 43) aus Polyacryl oder Polyacryl-Verbindungen besteht.
15. Endoprothese nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Umkleidung (12, 13; 22, 23; 42, 43) in solcher Weise durchlässig ist, daß - im implantierten Zustand - durch eine Gefäßwand gebildete Metaboliten in die Blutbahn gelangen und zum Beispiel Sauerstoff oder andere Nährstoffe vom Blut durch die Umkleidung zur Gefäßwand diffundieren können.
16. Endoprothese nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß deren mit der Umkleidung (12, 13; 22, 23; 42, 43) aus Hüllenmaterial versehene Wandung (11, 21, 41) vielfach durchbrochen bzw. als durch Stricken, Häkeln oder auf sonstige Weise hergestelltes Maschenwerk ausgebildet ist.
17. Endoprothese nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Umkleidung (12, 13; 22, 23; 42, 43) Poren aufweist, durch die Substanzen hindurchdiffundieren können.
18. Endoprothese nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Poren der Umkleidung (12, 13; 22, 23; 42, 43) eine Größe von höchstens 0,5 Mikrometer im Durchmesser aufweisen.
19. Endoprothese nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Umkleidung (12, 13; 22, 23; 25, 26; 42, 43) aus mehreren Lagen besteht und daß jede Lage mit anderen Medikamenten ausgerüstet ist.
20. Endoprothese nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Lagen der Umkleidung (12, 13; 22, 23; 25, 26; 42, 43) aus Materialien verschieden schneller biologischer Abbaubarkeit bestehen.
21. Endoprothese nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Lage der Umkleidung (12, 13, 22, 23; 25, 26; 42, 43) schneller biologisch abbaubar ist als die äußere Lage.
22. Endoprothese nach einem der Ansprüche 19 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die innere Lage der Umkleidung (12, 13, 22, 23; 42, 43) mit antithrombotischen und die äußere Lage mit antiproliferativen und/oder anderen medikamentösen Substanzen ausgerüstet ist.
23. Endoprothese nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die mit antiproliferativen und/oder anderen medikamentösen Substanzen ausgerüstete äußere Lage der Umkleidung aus je einer ringförmigen Umhüllung (25, 26) kurzer Längenerstreckung an den beiden Prothesenenden besteht.
24. Endoprothese nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die ringförmigen Umhüllungen (25, 26) kurzer Längenerstreckung an den Prothesenenden mit Poren versehen ist.
25. Endoprothese nach einem der Ansprüche 19 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Lage der Umkleidung (12, 13; 22, 23; 25, 26; 42, 43) mit Zytostatika zum Offenhalten einer Tumorstenose bzw. als antiproliferative Substanz gegen die Intimahyperplasie und die innere Lage mit rheologisch günstigen Substanzen ausgerüstet ist.
26. Endoprothese nach einem der Ansprüche 1 bis 25, gekennzeichnet durch ein beim Aufweiten auf ein größeres Lumen sich stark erweitern- des Seitloch (31, 31').

27. Endoprothese nach einem der Ansprüche 7 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß an der als schlauchartige Hohlmembran ausgebildeten Umkleidung (42, 43) wenigstens ein nach außen führender Medikamentenzuführschlauch (47) vorgesehen ist. 5
28. Endoprothese nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß der Zuführschlauch (47) lösbar an der Umkleidung (42, 43) angeordnet ist. 10
29. Endoprothese nach Anspruch 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Zuführschläuche (47) über den Umfang der Umkleidung (42, 43) gleichmäßig angeordnet sind. 15
30. Endoprothese nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß jedem Zuführschlauch (47) eine Gruppe von Löchern in der Umkleidung zugeordnet ist. 20
31. Endoprothese nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die als schlauchartige Hohlmembran ausgebildete Umkleidung (42, 43) zur Aufnahme flüssiger, radioaktiver Stoffe einen nach außen führenden Zuführschlauch (47) aufweist. 25
32. Endoprothese nach einem der Ansprüche 1 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß sich bei einem Geflecht oder Maschenwerk aufweisen, die Prothese stützenden Hohlkörper deren Lumen durch axialen Zug an der Prothese (10, 20, 40) so verkleinert, daß die Prothese (10, 20, 40) in einen Katheter aufnehmbar und mittels des Katheters aus dem Gefäß entfernbar ist. 30
35

40

45

50

55

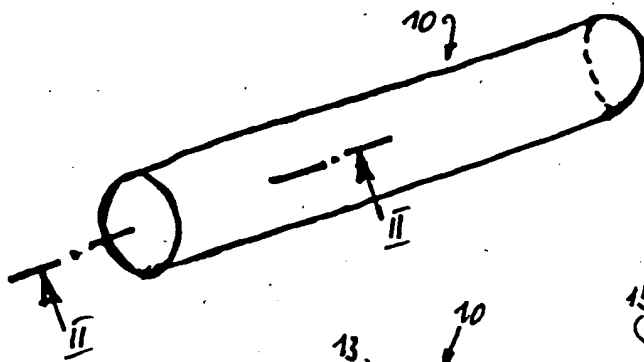


Fig. 1

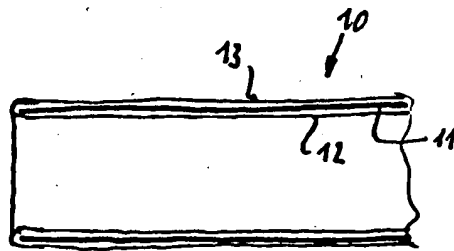


Fig. 2

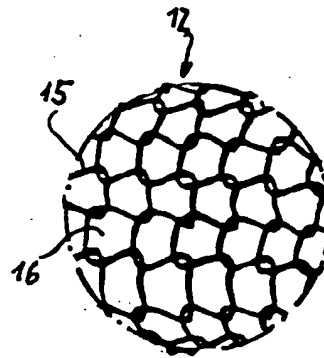


Fig. 3

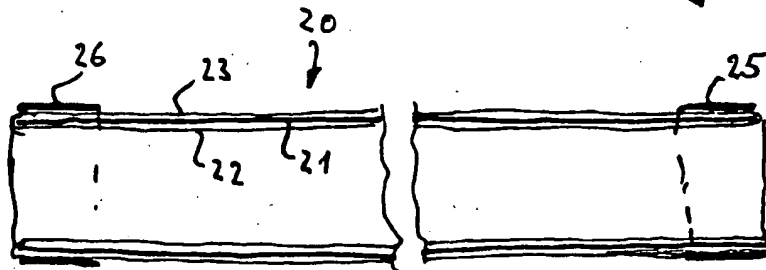


Fig. 4

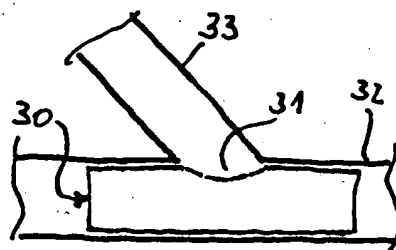


Fig. 5

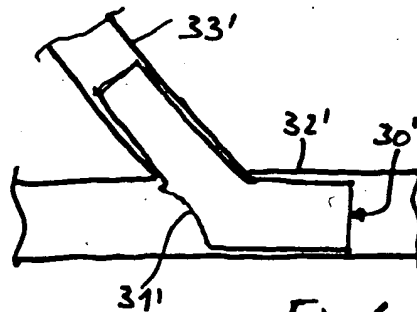


Fig. 6

Fig. 7

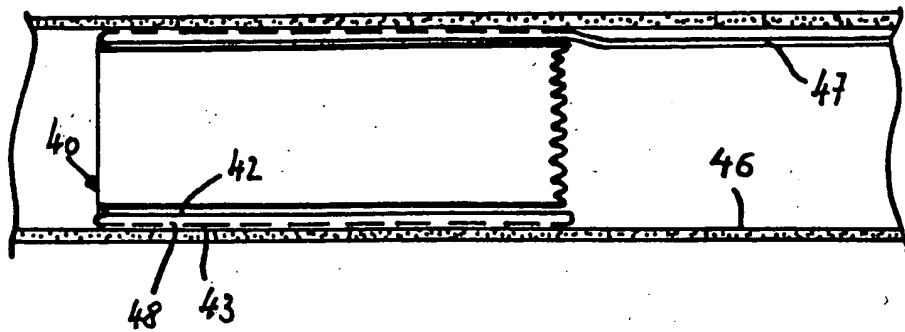
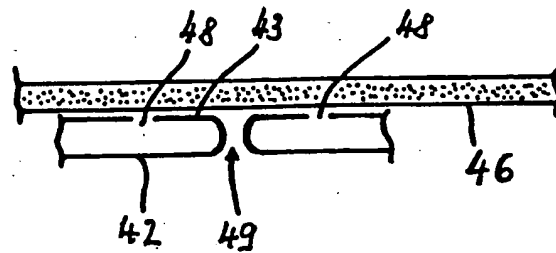


Fig. 8





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 93109923.8
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 7)
X	<u>WO - A - 91/12 779</u> (MEDTRONIC) * Gesamt; insbesondere Ansprüche 1-16; Fig. 1-17 *	1, 2	A 61 F 2/04 A 61 M 29/00
A	<u>US - A - 5 059 211</u> (STACK ET AL.) * Ansprüche 1-7; Fig. 1-6 *	1-4, 7, 10, 12, 32	
A	<u>US - A - 4 879 135</u> (GRECO ET AL.) * Gesamt *	1-4, 13, 14	
A	<u>DE - A - 4 030 998</u> (STRECKER) * Gesamt *	1, 2, 32	
A	<u>WO - A - 92/06 734</u> (SONG) * Ansprüche 1-8; Fig. 1-7 *	1-4, 7	
A	<u>WO - A - 90/13 332</u> (CEDARS-SINAI MEDICAL CENTER) * Gesamt *	1-4	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 7)
			A 61 F A 61 M A 61 L
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Rechenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 12-10-1993	Prüfer MIHATSEK
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			